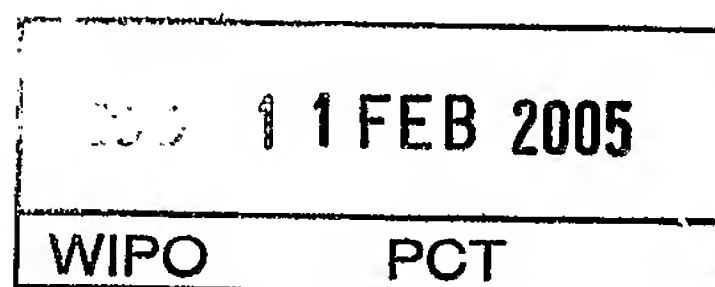


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

13. 12. 2004

EP04/14143

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 59 528.7

Anmeldetag: 18. Dezember 2003

Anmelder/Inhaber: SCHWARZ PHARMA AG,
40789 Monheim/DE

Bezeichnung: (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als
D3-agonistisches Therapeutikum

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 01. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Remus

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

(S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als D3-agonistisches Therapeutikum

Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedenen Dopaminrezeptoren. Diese
 5 lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen D1-like (D1 und D5) sowie D2-like (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen.

Der D3-Rezeptor wurde zum erstenmal von Sokoloff kloniert (Nature 347, 1990, 146) und wird vor allem im limbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge
 10 gesteuert werden, exprimiert. Der D3-Rezeptor gilt neuerdings als vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener psychiatrischer und motorischer Erkrankungen.

D3-Agonisten können somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung verschiedener Arten
 15 von Depressionen, krankhafter Angstzustände, sexueller Dysfunktion, Glaukoma, kognitiver Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Parkinson-assoziiierter Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien sowie von Kokain-, Alkohol-, Opiat- und
 20 Nikotinsucht, Galactorrhoe und Akromegalie darstellen.

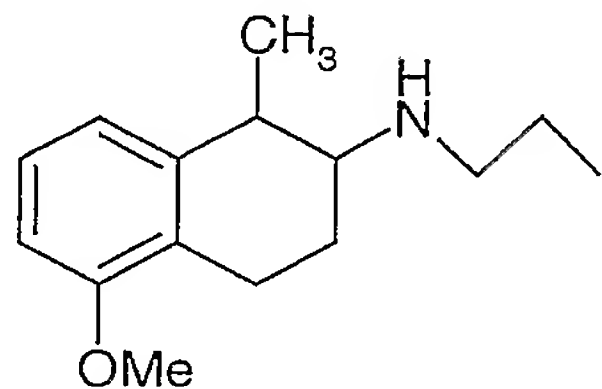
Ferner haben D3-Agonisten neuroprotektives Potenzial bei der Behandlung und Prophylaxe neurodegenerativer Erkrankungen (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*
 25 2002, 23, 151-153 ; Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 90, 2001, 231; EP 988 296; WO 03/29233; WO 93/23035).

Verschiedene Aminotetraline sind als Dopamin-Modulatoren bekannt.

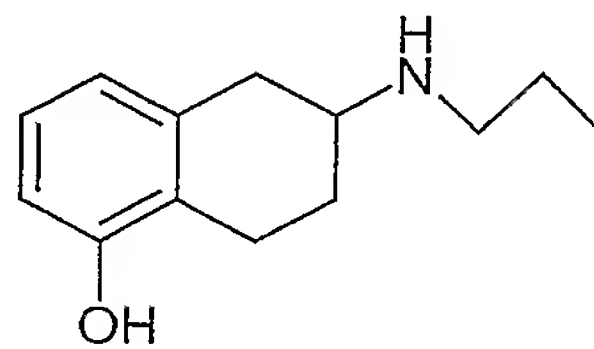
Rotigotin [5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]- 1-Naphthalenol] ist ein
 30 Beispiel für einen Dopamin-Rezeptor Agonisten mit D2/D3-agonistischer Aktivität, befindet sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung zur Behandlung von Morbus Parkinson (Metman, *Clinical Neuropharmacol.* 24, 2001, 163) und hat therapeutisches Potenzial bei verschiedenen anderen psychiatrischen, neurologischen und motorischen Störungen.

Hackling und Stark (ChemBioChem 3, 2002, 947) beschreiben verschiedene Aminotetralin-Derivate als D3-spezifische Liganden. AJ 76 [5-Methoxy-1-methyl-2-N-propylamino-5-hydroxytetralin] wird dabei als Dopamin-Modulator mit mäßiger D3/D2-Selektivität und rein antagonistischer Aktivität beschrieben. Dopamin-Antagonisten gelten
 5 als Mittel der Wahl zur Therapie der Schizophrenie, der Reisekrankheit und weiteren psychischen Folgen von Gleichgewichtsstörungen.

Es war daher überraschend, dass das dem AJ 76 strukturell sehr ähnliche (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin signifikante Selektivität für den D3-Rezeptor aufweist und
 10 rein agonistische Aktivität zeigt.



AJ 76



2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin

2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin ist aus der Literatur bekannt.

15 Hacksell et al (J Med Chem 22, 1979, 1469) untersuchten verschiedene N-alkylierte 2-Aminotetraline im Hinblick auf ihre Dopaminrezeptor-stimulierende Aktivität. Für das razemische 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird eine gewisse dopaminerge Aktivität nachgewiesen. Als aktivste Verbindungen erwiesen sich jedoch Aminotetraline mit N,N-Dialkylierung. Schlußfolgerungen zum einem etwaigen therapeutischen Potenzial von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden nicht gezogen.
 20

Beaulieu et al (Eur J Pharmacol 105, 1984, 15) untersuchten N,N-bisubstituierte 2-Aminotetraline im Hinblick auf ihre D2-stimulierende Aktivität. Das razemische 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin erwies sich als moderat aktiv, während N,N-bialkylierte 2-Amino-5-Hydroxy Derivate, wie das N-0437 (razemisches Rotigotin) eine signifikant
 25 höhere Aktivität zeigte. Schlußfolgerungen zum etwaigen therapeutischen Potenzial von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden nicht gezogen.

Seiler et al (J Med Chem 29,1986, 912) offenbaren 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Edukt zur Synthese N-dialkylierter Verbindungen. Eine biologische Wirksamkeit von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird nicht beschrieben.

5 Swart et al (Toxicology Methods 3,1993, 279) beschreiben das Razemat von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Rotigotin-Metabolit mit schwacher dopaminergem Wirkung. Im Verhältnis zum Rotigotin, dass mit einem K_d -Wert von 5 nM an eine dopaminrezeptorreiche Membranfraktion bindet, weist 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin einen deutlich höheren K_d -Wert von 1,3 μ M auf. Die Autoren kommen zu dem Schluß,
10 dass die N-dealkylierten Metaboliten von Rotigotin eine zu schwache dopaminerge Aktivität besitzen, um therapeutische Relevanz zu haben.

Swart et al (J. Analytical Toxicology 18,1994, 71) offenbaren das (S)-Enantiomer von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Metabolit von Rotigotin. Eine biologische Wirksamkeit
15 wird nicht beschrieben.

Sonesson et al (J Med Chem 38, 1995, 1319) untersuchten die biologische Wirksamkeit von Monopropylanaloga von [[(Trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-2-Aminotetralinen. Die Enantiomere von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden dabei als
20 Synthesezwischenprodukt offenbart, jedoch biologisch nicht charakterisiert.

EP 026 848, EP 717 620, WO 94/26703 und WO 01/38321 offenbaren 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Edukt zur Synthese N-bialkylierter bzw. sulfonierter Aminotetraline. Die medizinische Verwendung von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird nicht
25 vorgeschlagen.

Van Vliet et al (J Med Chem 39, 1996, 4233) untersuchen die Eignung von Kompetitionstests mit D2L-Agonisten und D2L-Antagonisten zur Vorhersage der Dopamin- Rezeptorsubtyp Selektivität. Hierzu werden Aminotetraline im Hinblick auf ihre
30 D3-Selektivität und ihre potentielle Eignung als Antipsychotika untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde razemisches 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin sowie 27 weitere Substanzen eingesetzt. Funktionelle Daten zur (ant)agonistischen Aktivität der verwendeten Substanzen wurden nicht erhoben. Die medizinische Verwendung von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird nicht vorgeschlagen. Stattdessen kommen die Autoren
35 auf Seite 4236 zur Schlußfolgerung, daß mit Ausnahme von Verbindung (+)25 keine der

eingesetzten Substanzen dem pharmakologischen Wunschprofil eines D3-selektiven Antipsychotikums entspricht.

Es war daher überraschend, dass das reine (S)-Enantiomer von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin eine ausgeprägte Affinität zu und bemerkenswerte funktionelle Selektivität für den D3-Rezeptor sowie eine rein agonistische Aktivität aufweist, die die Substanz zu einem wertvollen Kandidaten bei der Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen macht. Dieses therapeutisch attraktive Profil des reinen (S)-Enantiomers wurde in den bisherigen Studien mit 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin nicht identifiziert.

10

Tatsächlich bindet das (S)-Enantiomer von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mit einem K_i -Wert von 7,6 nM an den D3-Rezeptor. Im Vergleich dazu ist die Bindung gegenüber anderen Dopaminrezeptorsubtypen weit schwächer ausgeprägt. Insgesamt ergibt sich in den Rezeptorbindungstests eine Selektivität D3/D1 von >1000 und von D3/D2 von ca. 40.

15

Ferner wurde in funktionellen Tests gefunden, daß die Aktivität von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin rein agonistisch ist und eine stark ausgeprägte funktionelle D3-Selektivität im Vergleich zum D1-Rezeptor sowie eine signifikante Selektivität im Vergleich zum D2-Rezeptor vorliegt

20

Tabelle: EC_{50} -Werte von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin an Rezeptorsubtypen

Rezeptorsubtyp	EC_{50} (nM)
D1	1129
D2L(1)	2,7
D2L(2)	297,1
D3	0,67
D4.4	23,4
D5	1310

25

Im Vergleich zu (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin weisen die strukturell sehr ähnlichen Verbindungen AJ 76 und UH 232 (Hackling und Stark, ChemBioChem 3, 2002, 947) eine geringere D3-Präferenz auf und auch Rotigotin weist keine solch ausgeprägte

D3-Selektivität auf. Weiterhin war es überraschend festzustellen, daß (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin D2/D3-agonistische Wirkung hat, während das strukturell eng verwandte AJ 76 als reiner Antagonist beschrieben ist. Das sich daraus ergebende therapeutische Profil von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin weicht daher erheblich von dem des strukturell ähnlichen AJ 76 ab.

Im Vergleich zum Rotigotin, aus dem das (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin in geringen Mengen metabolisch hervorgeht, zeigt (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin die gleiche agonistische Effektivität (EC_{50}) am D3-Rezeptor, aber 564-fach bzw. 385fach geringere Affinitäten zum D1 und D5-Rezeptor.

Mit (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wurde somit ein Aminotetralin als hochaffiner D3-Agonist mit großer funktioneller Selektivität im Verhältnis zum dopaminergen D1, D2L(2) und D5-Rezeptoren, beträchtlicher Selektivität zum D4.4-Rezeptor und signifikanter Selektivität im Verhältnis zum D2L(1)-Rezeptor für die Therapie von Erkrankungen, die auf die Therapie von Dopamin oder Dopaminagonisten ansprechen, zur Verfügung gestellt.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Arzneimittel enthaltend 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs, wobei 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin bevorzugt als reines (S)-Enantiomer vorliegt.

Unter dem Begriff „reines (S)-Enantiomer“ wird in dieser Erfindung verstanden, dass der Anteil des (R)-Enantiomeren im Arzneimittel bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 %, bezogen auf die Gesamtmenge 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin im Arzneimittel vorliegt.

Der Begriff „pharmazeutisch akzeptable Salze“ umfasst insbesondere nicht-toxische Additionssalze von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mit organischen oder anorganischen Säuren. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure,

Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Ketoadipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Tuolsulfonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

10

Unter dem Begriff „Prodrug“ von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden in dieser Patentanmeldung insbesondere Verbindungen verstanden, die im menschlichen Körper, insbesondere im Plasma oder beim Durchtritt durch Haut oder Schleimhaut in therapeutisch effektiver Menge zu (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin gespalten, umgesetzt oder metabolisiert werden, wobei in dieser Patentanmeldung Rotigotin als Prodrug von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin ausgeschlossen wird.

15

Als Prodrug kommen daher insbesondere Derivate der phenolischen Hydroxygruppe in Frage, z.B. Ester, Alkoxycarbonyle, Acyle, Acetale, Ketale, Phosphate, Phosphonate, Sulfate, Sulfonate, Amide und Silylether. Besonders bevorzugte Prodrugs sind Ester und Carbamate.

20

Die Herstellung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin kann erfolgen wie in der Literatur beschrieben (siehe Hacksell et al, J Med Chem 22, 1979,1469; Sonesson, J Med Chem 38, 1995, 1319; US 5,442,117). Die Herstellung der Prodrugs durch Reaktion von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mit entsprechenden reaktiven Vorstufen wie Säurechloriden, Säureanhydriden, Carbamylchloriden, Sulfonylchloriden etc. ist dem Fachmann auf dem Gebiet der klinischen Chemie bekannt. Entsprechende Vorschriften lassen sich der einschlägigen Fachliteratur entnehmen. Beispiele für Literaturstellen zur Herstellung von Prodrugs sind Bundgaard: Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985; Higuchi und Stella: Pro-drugs as novel drug delivery systems in American Chemical Society, Washington DC, 1975; Sloan: Prodrugs - Topical and Ocular Drug Delivery, Ed: M. Dekker, 1992; Roche: Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC, 1977.

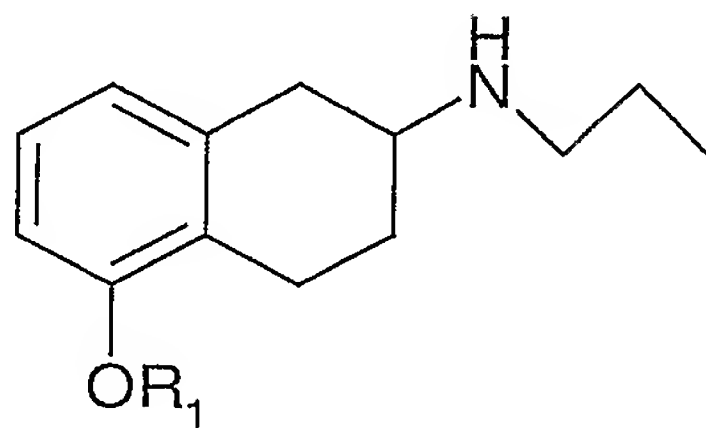
30

35

Die grundsätzliche Eignung eines 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin-Derivats als Prodrug kann beispielsweise bestimmt werden, indem die jeweilige Verbindung unter definierten Bedingungen mit einem Enzymcocktail, einem Zellhomogenisat oder einer enzymhaltigen Zellfraktion inkubiert wird und das entstehende 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin
 5 gemessen wird. Eine geeignete Enzymmischung ist beispielsweise enthalten in der S 9-Leberpräparation der Firma Gentest, Woburn, Ma, USA.

In-vivo sollte ein Prodrug soviel 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin freisetzen, dass eine therapeutisch effektive steady-state Konzentration von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin
 10 im Plasma erreicht wird. Als therapeutisch effektive Konzentrationen werden dabei im allgemeinen 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin-Konzentrationen zwischen 0.02 und 100 ng/mL, bevorzugt zwischen 0.05 ng und 50 ng/mL und besonders bevorzugt zwischen 0.1 und 40 ng/mL Plasma angesehen.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend ein Prodrug der allgemeinen Formel I:



wobei R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal,
 20 -C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂OR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂

und wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl.

25 Bevorzugt ist R₁ dabei ausgewählt ist aus der Gruppe C1-6 Alkylcarbonyl, C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

"Alkyl" kann eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe sein, die vorzugsweise 1 bis 10 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome und ganz besonders bevorzugt 1, 2
 30 oder 3 C-Atome aufweist, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, s-

Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, t-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl und n-Hexyl. Alkylgruppen können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit Halogen.

- 5 „Cycloalkyl“ ist eine Alkylgruppe, die nur aus reinen ringbildenden C-Atomen bestehen kann oder optional weitere verzweigende C-Atome tragen kann. Bevorzugte Kettenlängen sind 3-10, besonders bevorzugt 4-8 oder 4-6 C-Atome.

- 10 „Alkoxy“ ist die Gruppe -O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist Alkyloxy eine C1-C6-Alkyloxygruppe, besonders bevorzugt eine C1-3 Alkyloxygruppe.

- 15 "Aryl" ist bevorzugt Phenyl. Phenyl kann gegebenenfalls zusätzlich in einer oder mehreren Positionen substituiert sein, z.B. mit Alkoxy, Alkyl, Halogen oder Nitro.

„Aralkyl“ ist die Gruppe -Alkyl-Aryl, worin Alkyl und Aryl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" bzw. "Aryl" angegebenen Gruppen ausgewählt sind. „Aralkyl“ ist bevorzugt Benzyl.

- 20 "Acyl" umfasst insbesondere die Gruppen -C(O)-Alkyl („Alkylcarbonyl“), -C(O)-Cycloalkyl („Cycloalkylcarbonyl“), -C(O)-Aryl („Arylcarbonyl“) und C(O)-Alkyl-Aryl („Aralkylcarbonyl“), worin „Alkyl“, „Cycloalkyl“, „Aryl“ und „Aralkyl“ vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" „Cycloalkyl“, „Aryl“ und „Aralkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt sind, wobei -C(O)-C1-C6-Alkyl und C(O)-Phenyl besonders bevorzugt werden. Acyl ist beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl oder -C(O)-Phenyl („Benzoyl“).

25 "Alkoxycarbonyl" ist die Gruppe -C(O)-O-Alkyl, worin „Alkyl“ vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist Alkoxycarbonyl eine C1-C6-Alkoxycarbonylgruppe.

- 30 „Cycloalkoxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Cycloalkyl, worin „Cycloalkyl“ vorzugsweise aus den oben für "Cycloalkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist.

„Aryloxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Aryl, worin „Aryl“ vorzugsweise aus den oben für "Aryl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist.

„Aralkoxycarbonyl“ ist die Gruppe $-C(O)-O\text{-Aralkyl}$, worin „Aralkyl“ vorzugsweise aus den oben für „Aralkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist.

5 „Ketal“ ist insbesondere die an das phenolische Sauerstoffatom gebundene Gruppe – $CR'R''\text{-O-Alkyl}$ oder $-CR'R''\text{-O-Aryl}$, worin „Alkyl“ und „Aryl“ vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ und „Aryl“ angegebenen Gruppen ausgewählt sind und worin R' und R'' unabhängig voneinander für Alkyl oder Arylgruppen stehen. „Acetal“ unterscheidet sich von „Ketal“ dadurch, dass der Substituent R' ein Wasserstoff ist.

10 „Halogen“ ist bevorzugt Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, insbesondere als reines (S)-Enantiomer, dessen Salze oder Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe der Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht; neurodegenerativer Störungen, insbesondere Morbus Parkinson; sexuelle Dysfunktion, insbesondere männliche erektile Dysfunktion; Depression, insbesondere endogene monophasische Depression („major depression“); Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom; Glaucoma; kognitive Störungen; Restless Leg Syndrom; Hyperaktivitätssyndrom (ADHS); 15 Galactorrhoe; Akromegalie; Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, z.B. Rigor, Dystonie und Dyskinesie; L-Dopa-induzierte Störungen, idiopathische Dystonien, insbesondere Segawa-Syndrom; Neuroleptika-induzierte (tardive) Dyskinesie, Dystonie und Akathisie. 20

25 Unter „Opiaten“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl natürlich vorkommende Opiate, wie das Morphinum, als auch synthetische Opiate, wie das Heroin subsumiert.

Ferner können die Arzneimittel zum Medikamenten-unterstützten Abstillen nach Schwangerschaften eingesetzt werden.

30

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung Dopa-sensitiver Bewegungsstörungen geeignet. Solche Bewegungsstörungen können beispielsweise Dyskinesien, Dystonien, Rigor und Tremor sein. Unter dem Begriff „Dopa-sensitiv“ wird dabei verstanden, dass die

35 Bewegungsstörung günstig durch Gabe von Arzneimitteln beeinflusst werden kann, die

die dopaminerge Signalübertragung beeinflussen. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Segawa-Syndrom, eine idiopathische Dystonie, bei der das Ansprechen auf L-Dopa als diagnostisches Kriterium genutzt werden kann. Andere Beispiele für Dopa-sensitive Störungen sind Morbus Parkinson-assoziierte, oder L-Dopa oder Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen sowie das Restless Leg Syndrom.

Eine bevorzugte Verwendung betrifft die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Dyskinesien und Dystonien, die spontan im Zuge von Parkinson-Erkrankungen auftreten können, aber auch Medikamenten-induziert sein können. Unter den Medikamenten-induzierten Dyskinesien und Dystonien sind insbesondere solche zu nennen, die durch L-Dopa oder Dopaminantagonisten induziert wurden.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung auch als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen oder sequentiellen Gabe ausgebildet sein.

Beispielsweise kann eine Verkaufseinheit, die eine zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung enthaltende L-Dopa Medikation enthält, auch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassen, die (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs enthält. Dabei können L-Dopa und die erfindungsgemäßen Verbindungen in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. in einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Arzneimittel, das L-Dopa oder ein Neuroleptikum sowie 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch

akzeptable Salze und Prodrugs zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

5 Üblicherweise bestehen die erfindungsgemäßen Arzneimittel aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die neben 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

10 Dabei kann die pharmazeutische Formulierung in Abhängigkeit vom beabsichtigten Applikationsweg unterschiedlich ausgestaltet sein. So kann die pharmazeutische Formulierung beispielsweise zur intravenösen, intramuskulären, intrakutanen, subkutanen, oralen, bukkalen, sublingualen, nasalen, transdermalen, inhalativen, rektalen oder intraperitonealen Verabreichung angepasst sein.

15 Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete pharmazeutische Träger bzw. Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Dispersions- oder Lösungsmittel, Puffer oder Elektrolyte, sind dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazeutik bekannt und sind beispielsweise in Standardwerken wie Sucker, Fuchs und Speiser
20 („Pharmazeutische Technologie“, Deutscher Apotheker Verlag, 1991) und Remington ("The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) beschrieben.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oral verabreicht und können beispielsweise als Kapsel, Tablette, Pulver, Granulat, Dragee oder in flüssiger Form vorliegen.

30 Dabei kann die Formulierung als schnell freisetzende Darreichungsform ausgestaltet sein, wenn ein rascher Wirkeintritt gewünscht ist. Entsprechende orale Formulierungen sind beispielsweise beschrieben in EP 0 548 356 oder EP 1 126 821.

Ist dagegen eine protrahierte Freisetzung erwünscht, bietet sich eine Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung an. Entsprechende orale Formulierungen sind ebenfalls
35 aus dem Stand der Technik bekannt.

Alternative pharmazeutische Zubereitungen können beispielsweise Infusions- oder Injektionslösungen, Öle, Suppositorien, Aerosole, Sprays, Pflaster, Mikrokapseln oder Mikropartikel sein.

5

Ausführungsbeispiele:

1. Bestimmung der Rezeptoraffinitäten

10 Die Rezeptoraffinitäten wurden durch Verdrängungsexperimente bestimmt. Zu diesem Zweck werden die Rezeptoren mit radioaktiv markierten, rezeptorspezifischen Liganden inkubiert. Überwiegend werden humane Rezeptoren verwendet, die in Zelllinien exprimiert werden. Alternativ finden Membranpräparationen aus Ratten- oder Rinderhirnen Verwendung. Die Inkubationsbedingungen sind publiziert und standardisiert. Den
15 Inkubationsansätzen werden nur unterschiedliche Konzentrationen der zu testenden Substanz (hier SPM 9206) zugesetzt, sodass eine Dosis-Bindungskurve erstellt werden kann. Unspezifische Bindung wird von spezifischer Bindung durch Inkubation mit unspezifischen Liganden separiert. Der Anteil spezifischer Bindung bei verschiedenen Substanzkonzentrationen wird in % der maximalen Bindung des Liganden dargestellt. Der
20 IC₅₀-Wert (Konzentration bei 50 %-iger Inhibition der Bindung des Liganden) und die Steigung werden mittels Regressionsanalyse ermittelt. Mittels der Cheng-Pusoff-Gleichung wird der K_i-Wert ermittelt, der dann zum Vergleich herangezogen wird: Je niedriger der K_i-Wert, umso höher die Affinität. Für die Affinität von SPM 9206 an Dopamin-Rezeptoren wurden folgende Werte gefunden:

25

Rezeptor	K _i [nM]
Dopamine D ₁ (h)	>10000
Dopamine D _{2S} (h)	290
Dopamine D ₃ (h)	7.6
30 Dopamine D _{4,2} (h)	30
Dopamine D _{4,4} (h)	27
Dopamine D _{4,7} (h)	46
Dopamine D ₅ (h)	2000

35 2. Bestimmung der funktionellen Eigenschaften

Um die intrinsische Aktivität der Substanz zu bestimmen wurden humane Dopamin-Rezeptoren in Zelllinien (CHO-DUKX-SRE oder SH-SY5Y-SRE) funktionell exprimiert. Das bedeutet, dass nach Bindung eines Agonisten eine intrazelluläre Signalkaskade

aktiviert wird, die zur Bildung weiterer Proteine führt. Das Gen eines dieser Proteine, der Luziferase, ist zuvor künstlich insertiert worden. Stimulation der Proteinexpression führt auch zur Bildung von Luziferase, die in Gegenwart von ATP die Emission von Photonen induziert (sog. Lumineszenz), die dann photometrisch gemessen werden kann. Die

5 Intensität der Lumineszenz ist der Stimulation der Rezeptoren proportional. Dopamin-Agonisten stimulieren die Lumineszenz während Antagonisten keine eigene Wirkung entfalten. Antagonisten inhibieren jedoch die durch Dopamin- oder Agonisten-induzierte Lumineszenz. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Wirkung von SPM 9206 auf die dopaminergen Rezeptoren. Der Aktivität bei verschiedenen Substanzkonzentrationen wird

10 in % der maximalen Aktivierung durch den endogenen Liganden oder einen geeigneten Agonisten dargestellt. Der EC50-Wert (Konzentration bei 50 %iger Aktivierung) und die Steigung werden mittels Regressionsanalyse ermittelt. Mittels der Cheng-Pusoff-Gleichung wird der Ki-Wert ermittelt, der dann zum Vergleich herangezogen wird: Je niedriger der Ki-Wert, umso höher die Affinität und Aktivität. Für die Wirkung von SPM

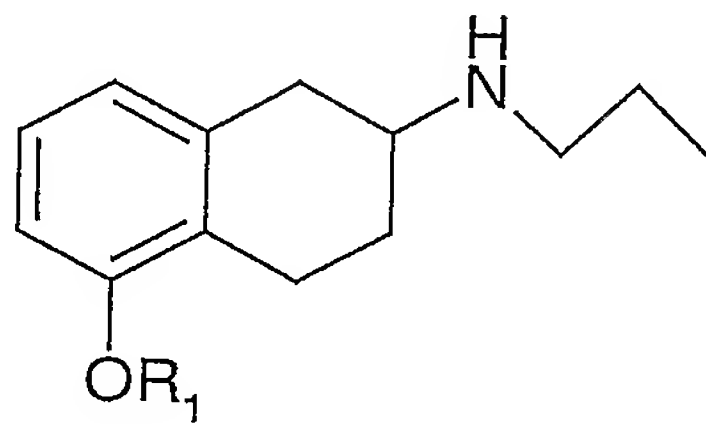
15 9206 an Dopamin-Rezeptoren wurden die in Tabelle 1 angegebenen Werte gefunden.

Ansprüche

1. Arzneimittel enthaltend (S) 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder Prodrugs.

5

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei das Prodrug die allgemeine Formel I aufweist



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal,

10

-C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂OR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂,

wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl

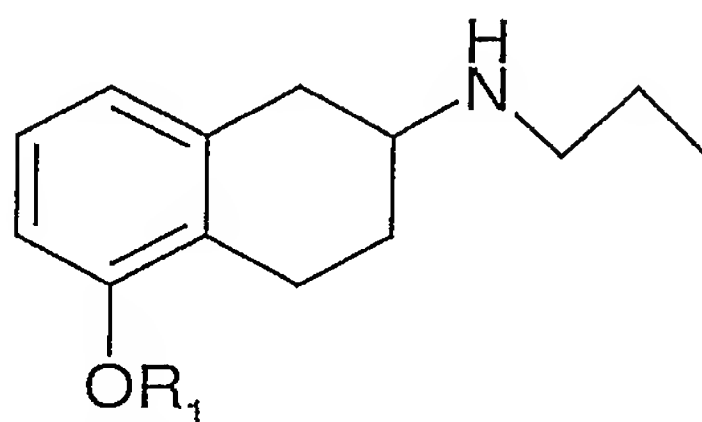
15

3. Arzneimittel nach Anspruch 3, wobei R1 ausgewählt ist aus C1-6 Alkylcarbonyl, C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

4. Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen Salze und Prodrugs zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe der Depressionen, krankhaften Angstzustände, sexuelle Dysfunktion, Galactorrhoe, Akromegalie, Glaukoma, kognitive Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Dopa-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen, Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, neurodegenerative Erkrankungen oder zum Abstillen.

25

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Prodrug die allgemeine Formel I aufweist



wobei R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal,

-C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂OR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂

und wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei R1 ausgewählt ist aus C1-6 Alkylcarbonyl, C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Erkrankung das Restless-Leg Syndrom, eine Morbus-Parkinson-assoziierte Bewegungsstörung, eine durch D₃- oder D₂/D₃-selektive Dopaminantagonisten induzierte Bewegungsstörung oder Kokain-, Alkohol- und Opiatsucht ist.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel enthaltend (S) 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder Prodrugs. (S) 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin ist als D3
5 agonistischer Wirkstoff insbesondere zur Therapie Dopa-sensitiver Bewegungsstörungen geeignet.